Regeneracion en anfibios y reptiles

Susan V. Bryant

La facultad de algunos animales de regenerar miembros u otros órganos amputados es de antiguo conocida, pero sólo recientemente se empieza a comprender bien el desarrollo de estos procesos y los factores que influyen en ellos. Presentan caracteres en parte comunes con el fenómeno del desarrollo embrionario. Aparte del interés intrínseco del tema, se puede pensar en la posibilidad futura de que, una vez desentrañadas las principales incógnitas, sea factible provocar regeneraciones hoy inexistentes en el cuerpo humano.

Es bien conocida la facultad que tienen ciertos animales de regenerar órganos y miembros perdidos. En sí, el proceso de la regeneración se ha descrito adecuadamente, pero todavía se comprende mal el mecanismo operante; tampoco queda claro por qué esta facultad no existe en todos los animales. La mayoría de los vertebrados poseen algún poder regenerativo, sin llegar a la amplia capacidad de bastantes invertebrados. Los peces teleósteos pueden regenerat aletas y escamas; los anfibios, patas, cola, branquias, hocico, cristalino, retina, intestino, hígado y huesos. Los lagartos regeneran la cola, pero normalmente no las patas. Si se excluye el caso de las cuernas de cérvidos, puede decirse que la mayoría de los mamíferos son incapaces de regenerar partes externas, aunque presentan alto poder regenerativo de vísceras y hueso [1]. Mucho de lo que se sabe sobre los procesos regenerativos y sus factores condicionantes se ha logrado estudiando la regeneración de miembros de Anfibios, y, en menor grado, de colas de anfibios y reptiles. Trataremos acquí de esos procesos. Ranos y sapos (anuros), tritones y salamandras (urodelos) pueden regenerar patas enteras y colas, al menos en alguna fase de su ciclo vital; lagartos (Saurios) y esfenodón (único representante viviente de los rincocéfalos) regeneran colas (Fig. 2 (b)), pero no patas.

El proceso regenerativo

Como los fenómenos histológicos más importantes de los procesos de regeneración son comunes a patas y colas lo que sigue vale indistintamente para ambos. Enseguida de la amputación, cesa la hemorragia y la epidermis del borde de la herida se extiende sobre los tejidos del muñón. Rara vez se aprecian divisiones celulares en la epidermis que cubre la lesion. Las nuevas células que van a engrosar la epidermis apical aparecen por divisiones en las zonas más próximas. Los restantes tejidos dañados se deterioran y desprenden células en las que no es posible reconocer sus caracteres histológicos. Estas células se acumulan bajo la epidermis de la lesión (Fig. 3 (a)) y forman el blastema (yema regenerativa), que al fin dará el nuevo miembro. Las neuronas afectadas por la amputación degeneran en sentido retrógrado y luego vuelven a crecer hacia la acumulación celular de la punta. El blastema caudal de lagarto posee médula espinal con fibras motoras descendentes, además de fibras periféricas motoras y sensoriales. Las descendentes acompañan al acrecimiento de la vaina ependimal del canal neural, que forma un tubo rematado en fondo de saco inmediatamente por debajo de la epidermis (Fig. 1). El blastema crece, tanto por adición de nuevas células de los viejos tejidos, como por mitosis. Al aumentar el blastema se redondea el muñón, que da un bulto manifiesto. Cuando aún queda bastante por crecer, ya se inicia la diferenciación celular en el blastema. La primera diferenciación corresponde al cartílago axial (Fig. 3 (b)), que se deposita prolongando el esqueleto axial. Al progresar distal y lateralmente la diferenciación, lo regenerado crece y se forman tejidos muscular y conjuntivo. Al final tenemos un nuevo miembro, o una nueva cola, a menudo equivalente al 90% de los tejidos perdidos, consumándose así la regeneración.

Problemas de la regeneración

Esencialmente, cabe comparar la regeneración con los desarrollos embrionarios. En ambos casos hay un primer periodo de proliferación celular, seguido de otro que es diferenciativo. En cierta fase del proceso, las células interactúan mutuamente para producir la forma o estructura que corresponda. Donde menos han avanzado nuestros conocimientos es en lo que tienen de similar ambos procesos. No se comprende bien qué mecanismos determinantes llevan a la diferenciación y morfogénesis

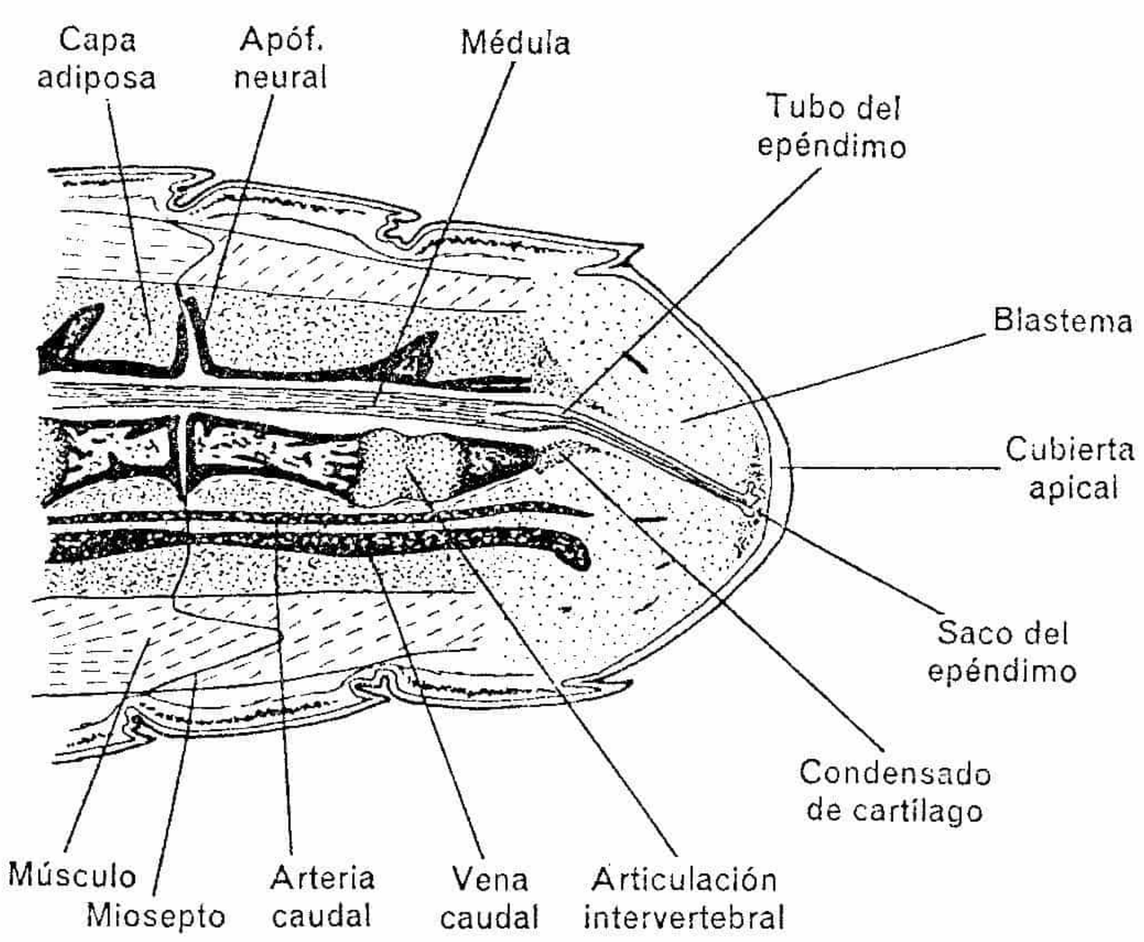
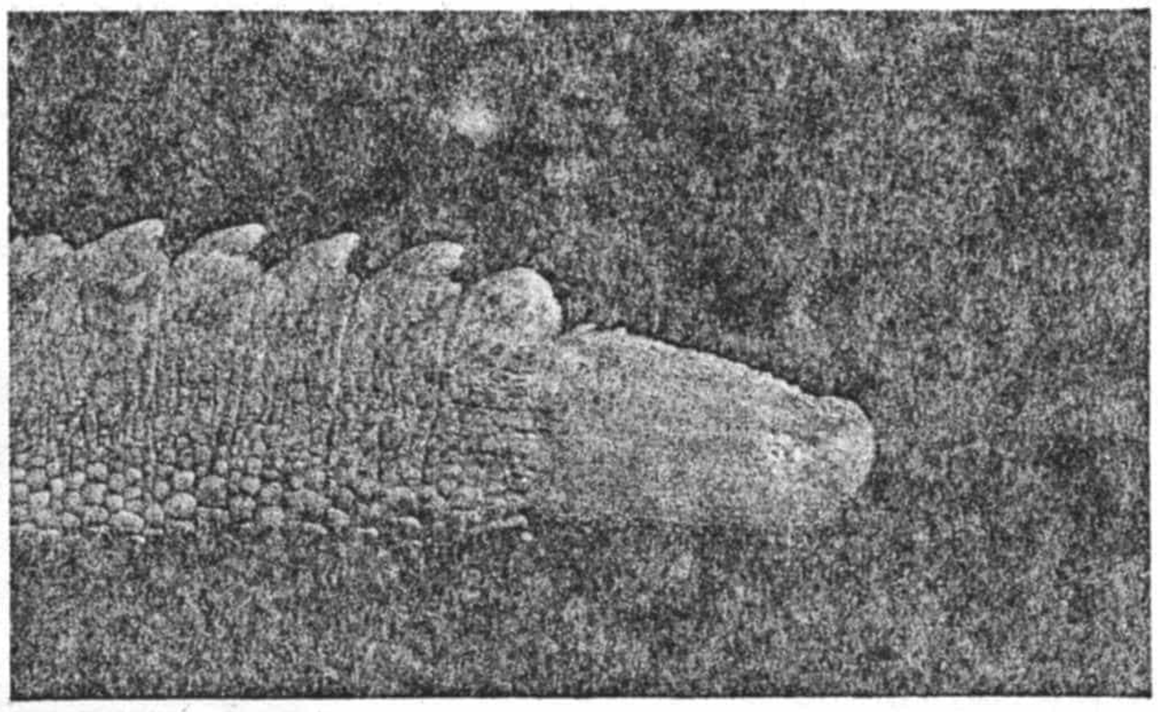


Figura 1 Diagrama de cola de lagarto (*Lacerta vivipara*) en regeneración, a los 21 días de la autotomia. Ha crecido hacia atrás hasta la epidermis el tubo del epéndimo; la epidermis es engrosada en la punta, formando el capuchón apical. Se exhibe un plano de autotomía. No se ven los nervios que crecen hacia atrás hasta el blastema y parten de los tres últimos pares de ganglios espinales.

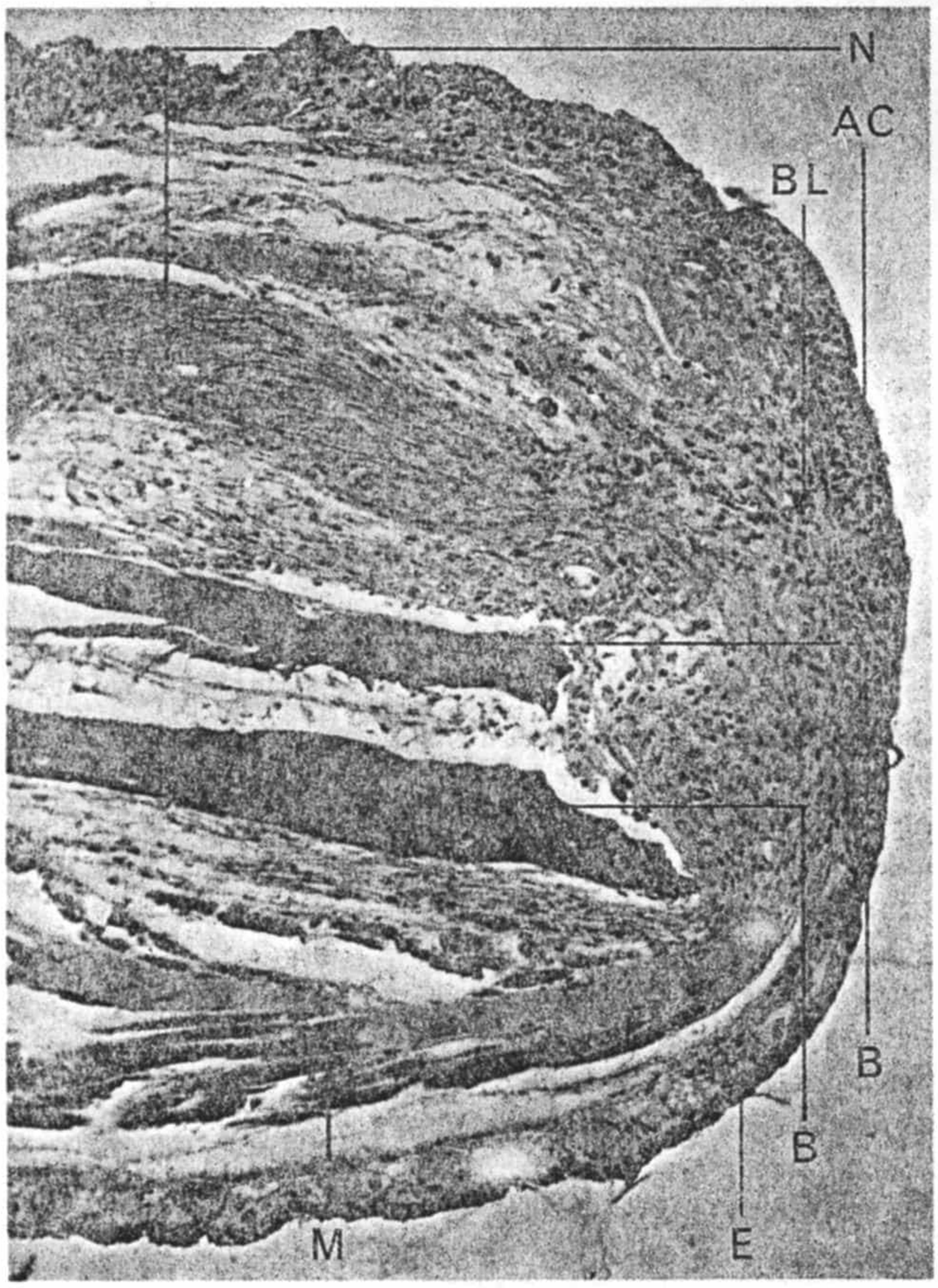
Susan Victoria Bryant

Nació en Sheffield, Inglaterra, en 1943, y estudió en la Universidad de Londres. Más tarde realiza investigaciones en *St. Mary's Hospital Medical School*, Londres con el Dr. A. d'A. Bellairs. Durante dos años disfrutó de una beca posdoctoral en el Laboratorio del Profesor M. Singer, Departmento de Anatomía, *Case Western Reserve University*, Cleveland, Ohio, EE. UU. Actualmente enseña en el Departamento de Biología de Organismos, de la Universidad de California (Irvine).

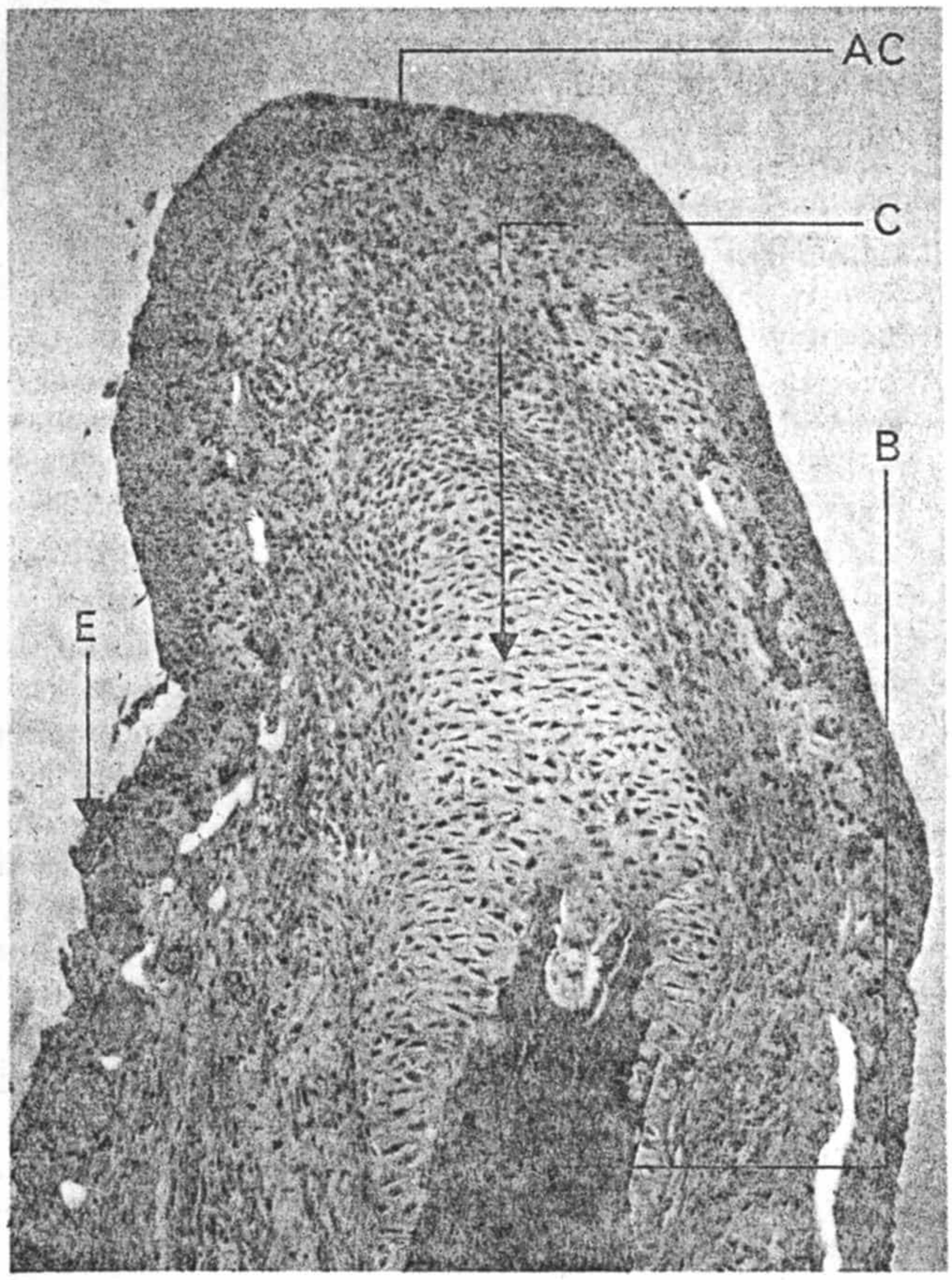
(a) Figura 2 (a) *Sphenodon punctatum* con cola regenerada.



(b) Primer término de cola de *Sphenodon* en regeneración.



(a)



(b)

Figura 3 Sección longitudinal de pata del tritón *Triturus viridescens* en regeneración. (a) A los 9 días de amputar. Epidermis cicatrizada que se engruesa en el centro dando un capuchón apical. Se ha acumulado un pequeño blastema junto al corte terminal del nervio. Tinciones argentes de Bodian y tricomática de Masson. (×73) (b) A los 25 días de amputar. La punta de hueso marca el nivel de amputación. Se ha diferenciado un cartílago axial como prolongación del heso del muñón. Epidermis muy engrosada sobre la punta del miembro. Mismas tinciones. (×55). AC=capuchón apical; B=hueso; BL=blastema; C=cartílago; E=epidermis; M=músculo; N=nervio.

en uno y otro caso. Pero hay algunas diferencias importantes entre regeneración y desarrollo embrionario. En primer lugar, el conjunto regenerado se deriva de muchas células originadas en los tejidos maduros del munón, mientras que el embrión se deriva de un solo huevo fecundado. En segundo lugar, es posible que los tejidos en regeneración, puesto que provienen de tejidos preexistentes, no tienen que seguir un proceso de determinación, ya que las células del blastema pudieran retener su determinismo original. En tercer lugar, pueden producirse estructuras similares de modos diferentes durante embriogénesis y regeneración. Un ejemplo son las escamas de la piel de la cola de lagarto. En la embriogénesis las escamas surgen como prominencias de la superficie de la piel, mientras que en la regeneración salen lengüetas de epidermis que nacen sumergidas en

los tejidos subyacentes (Fig. 4). Ignoramos qué factores controlan la formación de escamas, y si son los mismos en ambos procesos. Pero si el resultado final es el mismo en los dos casos, la hipótesis más simple sería admitir que intervienen los mismos factores, cambiando su modo de acción de acuerdo con las diferencias ambientales. Por último, muchos embriones pueden desarrollarse aislados del cuerpo materno, pero los regenerados necesitan un cuerpo de partida que proporcione factores circulatorios (vía sangre), metabolitos, hormonas y demás, particularmente en la vecindad de epidermis y nervios. Son esas zonas de menor semejanza con el desarrollo embrionario las que despiertan mayor interés en los estudios de este proceso. Algunas de esas zonas se consideran detalladamente a continuación.

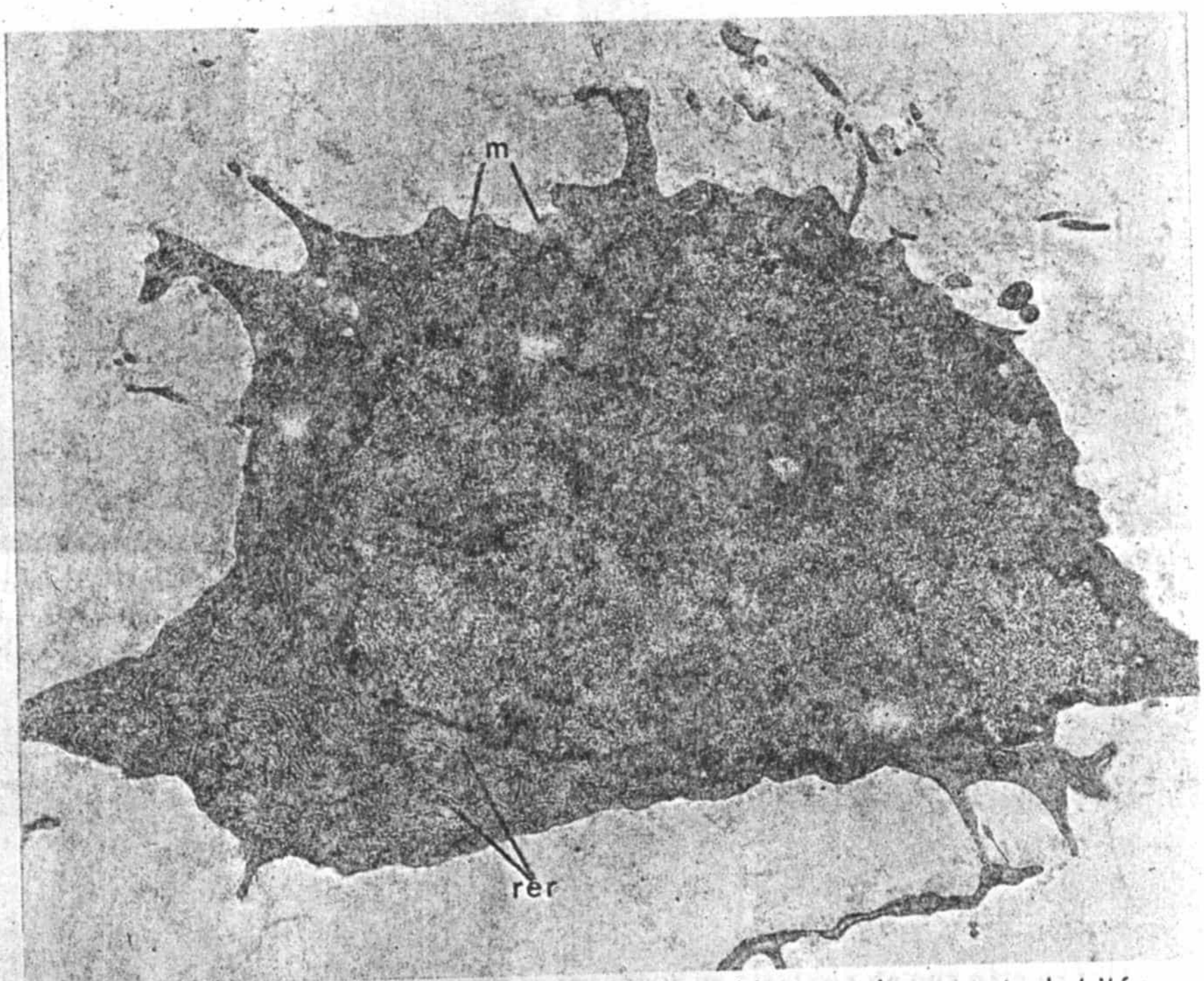


Figura 5 Micrografía electrónica de típica célula de blastema de una pata de tritón en regeneración *(Triturus viridescens)* a los 10 días de amputar. El citoplasma de la célula contiene retículo endoplasmático bruto y muchas mitocondrias. Fijación con glutaraldehido y tetróxido de osmio; tinción acetato de uranilo y citrato de plomo. (×6200). m=mitocondria; N=núcleo; rer=retículo endoplasmático bruto.

Origen de las células del blastema

A diferencia del embrión, los tejidos regenerados no surgen a partir de una sola célula. El blastema se deriva de muchas células, sobre cuyo origen se ha discutido arduamente. Según una hipótesis serían de origen local, según otra serían sistémicas: es decir, la corriente sanguínea se encargaría de llevarlas hasta el sitio adecuado. Esto último ya parecía improbable en vista de que la cola del lagarto es regenerable, pero no así las patas. El origen local de las células del blastema no pudo confirmarse hasta los años 1930 [2] al comprobarse que los rayos X impiden la regeneración del miembro, a menos que una pequeña porción de tejidos de la zona amputada no sean irradiados. Se concluyó de estos experimentos que las células del blastema se derivaban de tejidos situados en la inmediata vecindad de la herida.

El examen histológico de un muñón recién amputado muestra que la mayoría de los tejidos dañados se llegan

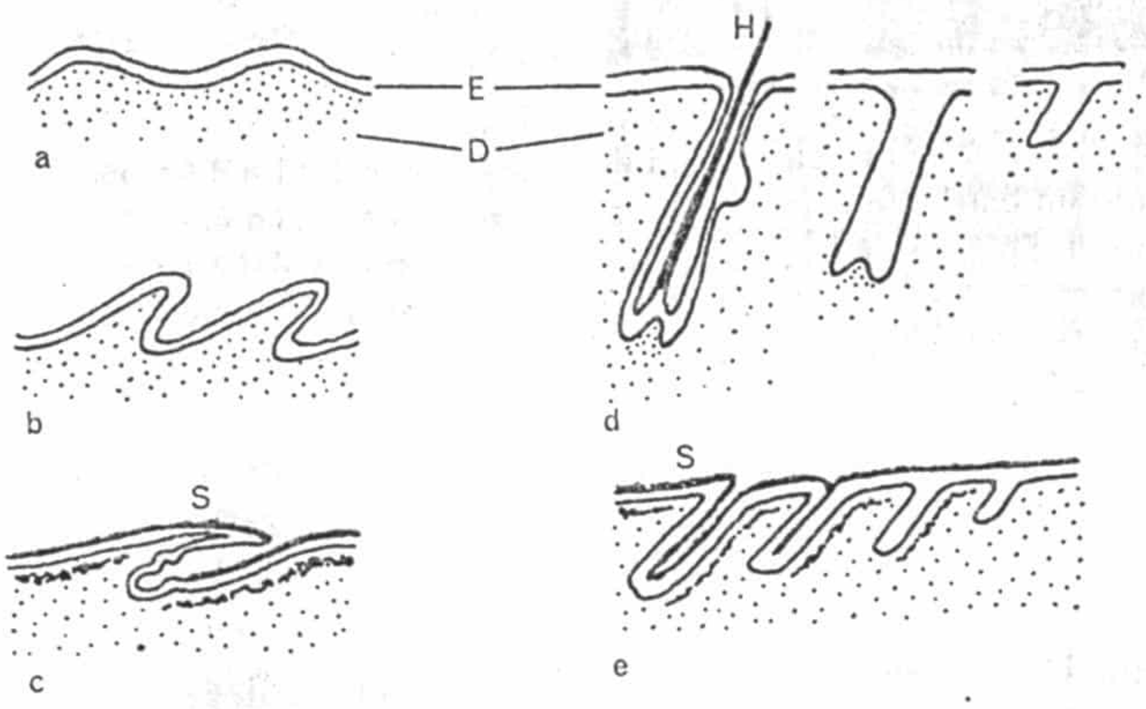


Figura 4 Diagrama que ilustra la formación de escamas en el lagarto *Lacerta vivipara.* (a–c) Estadios sucesivos en el desarrollo embrionario de escamas. (d) Estadios en la formación de pelo de mamíferos. (e) Estadios en la formación de escalas durante la regeneración. Nótese la diferencia entre (a–c) y (d), y la semejanza entre (d) y (e). E=epidermis; D=dermis; H=pelo; S=escama formada.

a desorganizar y parecen perder sus características morfológicas. El proceso desdiferenciativo se observa en músculos esqueléticos, los cuales pierden la estriación y se deterioran, dando numerosas células uninucleadas; en el periósteo; en hueso; en tejido conjuntivo subcutáneo, que pierde cromatoforos y fibroblastos; quizá también en nervios, donde las células de Schwann se sueltan de sus axones y pasan a formar parte del blastema.

Las investigaciones autorradiográficas para localizar las células que contribuyen a la síntesis acentuada de proteína y ácido nucleico tanto en el muñón de un miembro de un anfibio [3] como de la cola de un lagarto [4] han confirmado y ampliado las investigaciones histológicas y mostrado concluyentemente que son bastantes los tejidos del muñón que aportan células al blastema.

Células de tan diverso origen congregadas bajo el epitelio lesionado no se distinguen unas de otras ni dan indicación de los tejidos de que proceden ni siquiera con el microscopio electrónico (Fig. 5). Pero el hecho de que en condiciones normales intervengan bastantes tejidos en el blastema no implica la necesidad de todos ellos para la regeneración. Así, por ejemplo, las autotomías según planos de miosepto no afectan masas musculares, sea en salamandra, sea en lagarto [4]; esos músculos no sufren desdiferenciación y, por ende, tampoco contribuyen al blastema. Sin embargo, el nuevo órgano posee músculo regenerado. Análogamente, experimentos donde se evita la participación de células óseas en el blastema quitando el hueso antes de amputar la pata del anfibio producen partes esqueléticas normales [5]. Estos resultados podrían llevar a la conclusión de que células originadas en tejidos que no son ni músculo ni hueso pueden, en determinadas circunstancias, dar músculo o hueso. Sin embargo, en el primer caso citado, quizá el miosepto participa en el blastema; en el segundo caso podrían

intervenir fragmentos de periósteo. Por tanto, convendría evaluar los resultados de otros experimentos antes de emitir conclusiones sobre la potencialidad de las células del blastema.

Potencialidad y destino de las células del blastema

Está claro que el blastema se compone de células de diverso origen que pierden todo signo de su anterior estado de diferenciación. Vamos a ver ahora qué significa esto, en cuanto a la capacidad de desarrollo de dichas células. Pueden considerarse dos alternativas extremas. Una, que las células del blastema estén siempre determinadas en su tipo de tejido: esto es, que temporalmente aparenten no estar diferenciadas y después se diferencien de acuerdo con su anterior historia. Otra, que las células del blastema, además de desdiferenciarse, se conviertan en totipotentes y puedan volver a diferenciarse independientemente de su anterior historia.

La incapacidad para crecer en cultivo tisular que han manifestado los primeros tejidos de regeneración ha obstaculizado seriamente el progreso de experimentos que podían haber resuelto la cuestión, aunque recientes éxitos con anfibios [6] y lagartos [7] resultan muy estimulantes. Pero también se logran resultados importantes con otras técnicas. Los sugestivos y hábiles experimentos de Burgess [8] a base de trasplante nuclear en huevos de *Xenopus* demuestran que los núcleos de las células blastemáticas de patas posteriores regeneradas en renacuajos pre-metamorfósicos no recuperan la completa potencialidad. Los huevos del hospedador denotan tras de trasplantar núcleos de células blastémicas, bajo nivel de desarrollo en comparación con el alto nivel observado después de trasplantar núcleos embrionarios plenos. En estos experimentos queda, sin embargo, la duda de que el particular sistema regenerante estudiado deje de producir regenerados muy completos en circunstancias normales. No obstante, el experimento de Steen [9] prueba que en un tipo de regeneración muy completo, como la del axolote mexicano, las células de algunos de los tejidos participantes poseen una capacidad de desarrollo limitada. Se introdujeron en miembros de axolote pedacitos de cartílago cuyas células eran identificables tanto mediante marcador nucleolar como por sus núcleos marcados radiactivamente. Sólo en el cartílago esquelético del regenerado maduro pudieron encontrarse células marcadas. Pero, por otro lado, pudo demostrarse que tejido muscular marcado de análogo modo produjo células no sólo en el músculo regenerado, sino también en otros diversos tejidos, entre ellos tejido conjuntivo subcutáneo y cartílago, y esto a pesar de que entre los variados tipos de células del músculo implantado, faltaban las cartilaginosas. Es, por tanto, preciso suponer que o bien existen en el músculo células indiferenciadas de «reserva» allí perdurantes desde la embriogénesis, o bien algunas de sus células amplían la potencialidad de desarrollo después de haberse desdiferenciado. Como dice el propio Steen, el único camino para averiguar qué células del músculo — si alguna — devienen capaces de producir cartílago, sería introducir líneas puras etiquetadas de los diferentes tipos de células que componen el tejido muscular.

Importancia de las hormonas

En 1926 Schotté recalcó la importancia de las hormonas en las regeneraciones, campo que sigue sometido a activa investigación, aunque los resultados son a menudo contradictorios y difíciles de interpretar [10]. Se ha visto que la extirpación de pituitaria previa a la amputación inhibe la regeneración en anfibios adultos, pero en cambio apenas produce efecto en los estadios larvarios.

En los adultos hipofisectomizados se puede restaurar la capacidad regenerativa suministrando extracto de lóbulo anterior que contenga hormona del crecimiento (HC). Se ignora todavía como actúa esta hormona, pero hay alguna base para pensar que haga aumentar el ARN de los tejidos regenerantes. En los tritones hipofisectomizados se forma un cojinete fibroso de tejido conjuntivo bajo el epitelio lesionado del muñón, separando el epitelio de las células del blastema subyacente, con las cuales se halla normalmente en íntimo contacto. Sin embargo, la formación de este tejido fibroso de cicatriz, puede no ser la causa directa del fallo de la regeneración, pues ésta se puede inducir con HC incluso después de que el cojinete fibroso esté ya bien desarrollado [11]. Además de la HC, se sabe que la prolactina (otro producto de la pituitaria) es capaz de restaurar la capacidad generativa de los tritones hipofisectomizados [10], como también de acelerar la regeneración en lagartos [12]. Pero dado que la HC usada es un preparado grosero y que una de sus impurezas es la prolactina, hay la posibilidad de que sea esta última, y no la HC, el agente activo que promueve la regeneración.

Interesantes son los efectos que produce sobre la regeneración otra hormona pituitárica, la h. adrenocorticotropa (HACT), la cual actúa sobre la corteza suprarrenal y hace que ésta fabrique corticoesteroides. Es posible inhibir la regeneración del tritón con amfenona, droga que rebaja la actividad de la corteza suprarrenal. Pero suministradas a un tiempo amfenona y cortisona (ésta un producto de la corteza suprarrenal), la regeneración no resulta inhibida. La aplicación de amfenona junto con HACT impide regeneración; esto sugiere que los corticoesteroides actúan directamente sobre el proceso [10].

Los efectos de la tiroxina en la regeneración no son claros ya que dicha hormona provoca en los anfibios la metamorfosis, y, así, a menudo, falla la regeneración. Pero si se amputa antes de suministrar la tiroxina, pueden apreciarse mejor los efectos de ésta. En estos casos se ve que muy al comienzo de la regeneración la tiroxina inhibe, pero más tarde tiende a acelerar el desarrollo de la nueva parte.

Baste lo expuesto para notar la importancia y complejidad inherentes a la relación hormonas-regeneración. Queda todavía incierto lo referente al modo de acción de las hormonas. Pudiera ser, de acuerdo con Connelly y colaboradores [13], que las hormonas actúen indirectamente en la regeneración; alterando disponibilidades de ciertos metabolitos cruciales y la lozanía del animal, afectarían la capacidad de regeneración de éste.

Importancia de la epidermis

Aunque la epidermis parece uno de los pocos tejidos dañados que no contribuyen con células al blastema [14–15], su papel en la regeneración es crucial. Por los años 1920 se comprobó que era esencial el contacto entre epidermis lesionada y blastema subyacente [10], pues la piel madura trasplantada sobre herida fresca inhibía la regeneración.

Se ha demostrado que trasplantes de piel de diferente

origen en sustitución de piel de pata antes de amputar, promueven efectivamente la regeneración, excepto si son piel de la cabeza o del dorso. Las regeneraciones de estos experimentos dan patas normales: esto es, no parecen verse afectados por el tipo de piel usado.

En la mayoría de regeneraciones, la epidermis lesionada se extiende por el muñón y se engruesa sobre la punta del miembro, formando a modo de un capuchón apical que recuerda la cresta apical de una yema apendicular embrionaria. No siempre, sin embargo, necesita el capuchón apical un espesor tan acentuado, y su relativo espesor se ha correlacionado con la cantidad de tejido conjuntivo presente en el muñón [16]. En larva de *Ambystoma*, con muy poco conjuntivo, el capuchón apical no es ciertamente grueso, y los tejidos subyacentes no son invadidos por lengüetas que proyecta la epidermis. Esta correlación sugiere que quizá la epidermis actúe retirando o disolviendo la colágena subyacente. Singer y Salpeter [17], en patas de tritón, y el propio autor, en colas de lagarto, han demostrado que aparecen ampollas en la cara inferior de las células epidérmicas basales. Quizá así pasen sustancias de la epidermis a los tejidos subyacentes. Pero cuando menos, la epidermis actúa retirando material de otra manera. Material celular caduco y hacecillos de colágena son englobados por las células epidérmicas, las cuales descargan los residuos en la superficie externa de la piel durante el proceso normal de queratinización y escarificación de ésta.

Los trabajos de Thornton y colaboradores [18] han revelado otra importante función del epitelio lesionado y, más particularmente, del capuchón apical durante la regeneración de miembros de anfibio. Sus experimentos sugieren cierta influencia morfogenética del capuchón sobre el blastema. Cambiando la posición del capuchón cambia también la orientación que toma el acrecimiento subsiguiente. Repitiendo los experimentos en miembros de larvas de *Ambystoma* aneurogénicos, ha quedado descartada la posibilidad de que la orientación de las células del blastema sea debida a nervios que crecen hacia el capuchón colocado excéntricamente. En dichas larvas, los miembros no han recibido inervación en ningún momento de su desarrollo, y, sin embargo, aquellos son capaces de regenerarse. Al trasplantar en esas mismas larvas el capuchón apical a una posición excéntrica, se produce también una posición excéntrica del regenerado. De todo esto podría deducirse que el capuchón apical influye directamente en la orientación del blastema, pero por ahora se ignora cómo.

Importancia de los nervios

A excepción de las larvas aneurogénicas, se ha comprobado claramente la importancia del proceso de regeneración de nervios presentes en el sitio de la lesión. La serie de experimentos de Singer [19, 20] demuestra que en las primeras fases de regeneración de patas de tritón, esta requiere la presencia de cierto número de nervios. Este umbral numérico se determinó practicando diversas desnerviaciones parciales; si falta el número mínimo durante el periodo de formación y proliferación del blastema, no hay regeneración. Pasadas las fases críticas, toda eliminación de influencia neural frena el crecimiento en volumen del regenerado, pero no impide su morfogénesis.

Puede establecerse una comparación del número de fibras nerviosas por unidad de área de parte amputada,

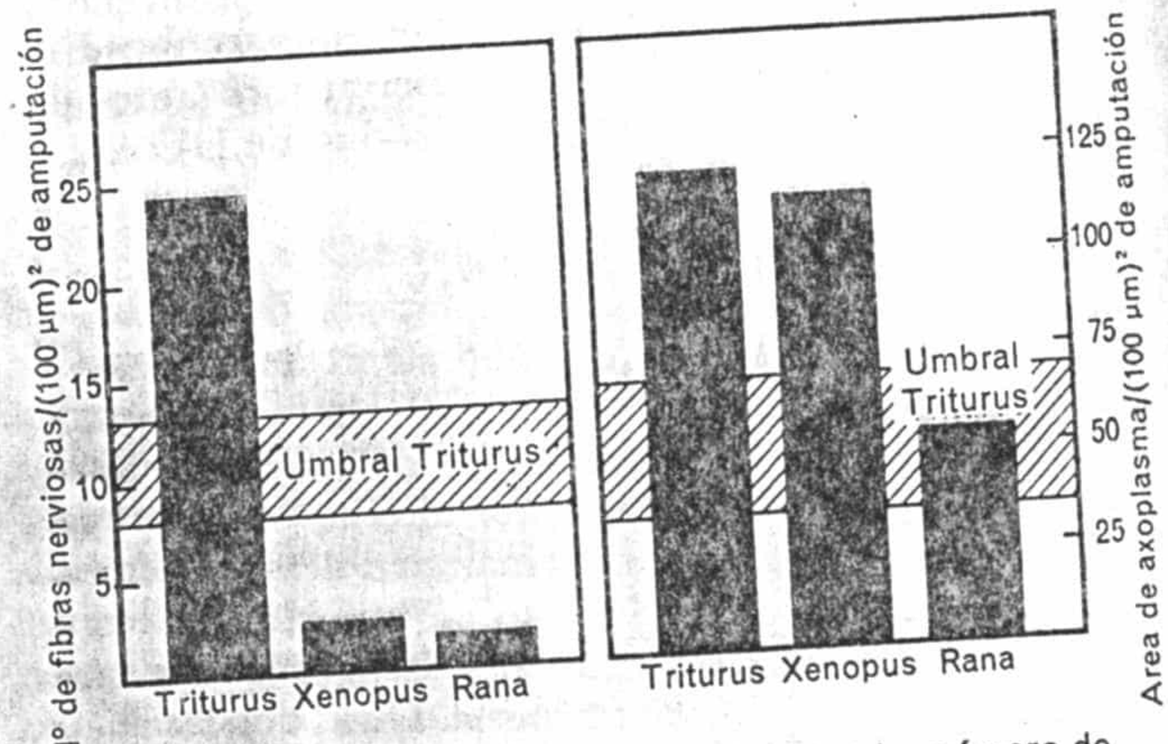


Figura 6 Diagrama que muestra la relación entre número de fibras nerviosas (izquierda) y extensión de axoplasma (derecha), con la superficie de sección transversal del lugar de amputación del brazo de tres anfibios. Tanto *Triturus* como *Xenopus* regeneran las patas, pero *Rana*, con menor número de nervios y menor extensión de axoplasma, no regenera [24].

entre estructuras de fácil regeneración, tales como patas de tritón, y estructuras que no regeneran, tales como patas de ranas o lagartos. Entonces se nota (Fig. 6) que hay menor número de fibras por unidad en el tejido lesionado de formas no regenerables, y que dicho número es inferior al umbral determinado para el tritón. Singer vió más tarde que el factor operante no es el número de nervios por unidad, si no la magnitud de sección transversal de axoplasma por unidad [20] (Fig. 6). Desarrollando más su estudio, el mismo autor ha podido provocar la regeneración de miembros normalmente no regenerables (patas de *Rana* y *Anolis*) al proveerlos de mayor inervación [20]. Este método de inducción es difícil de lograr en mamíferos, pues sus miembros responden peor al estímulo del nervio, no siendo posible proveerlos de suficiente número adicional para sobrepasar el umbral requerido. Sin embargo, recientemente Mizell [21] ha visto que las patas traseras del zarigüeya no adulto pueden ser inducidas a regenerar si se trasplanta tejido cerebral al lugar de la amputación.

La influencia trófica arriba esbozada no es privativa de estructuras nerviosas diferenciadas. Simpson [22] ha mostrado en cola de lagarto que las células del epéndimo que revisten el canal medular son capaces de regeneración faltando fibras nerviosas. Las células del epéndimo pueden ser conceptuadas como elementos neurales indiferenciados en tanto que producen todas las neuronas del sistema central durante la embriogénesis. Pero hoy se ignora si las células ependimales y las neuronas ejercen su influencia trófica del mismo modo.

La influencia del tejido nervioso sobre la regeneración es hoy uno de los mejores ejemplos de acción neuronal bien comprobada. Nos referimos a su función trófica. Aunque la naturaleza de ésta no está todavía elucidada, existen razones de peso para creer que tal función del tejido nervioso no tiene que ver con la transmisión de impulsos nerviosos, pues en aquella son igualmente efectivos los nervios motores y sensoriales [19]. La presencia continuada del nervio es necesaria para que continúe el crecimiento en volumen de la excrecencia, si bien una vez que el blastema alcanza cierto tamaño, la extirpación del nervio no inhibe la morfogénesis. Por tanto, la hipótesis de trabajo más razonable, seguida por la

mayoría de biólogos en este campo, es que la influencia neural emana constantemente de las fibras. Se ha podido mostrar una correlación sorprendente entre el bien conocido transmisor neural que es la acetilcolina (AC) y el fenómeno trófico. Inhibidores de la acción de AC, tales como la atropina, también impiden la regeneración, y el exceso de AC en combinación con atropina, permite que la regeneración siga adelante. No obstante, nuevos experimentos de Singer le inducen a pensar que la AC no es probablemente el verdadero agente trófico. Ha visto que los nervios sensoriales, a pesar de contener mucha menos AC que los motores, fomentan mejor la regeneración; que los muñones de regenerados en parálisis total contienen todavía cantidad considerable de AC; y que la capacidad regenerativa de muñones de miembros no se recupera al inyectar AC [5]. Prosigue, pués, la búsqueda del verdadero agente trófico. Recientemente Van Arsdall y Lentz [23] comprueban cierto incremento de vesículas núcleo densas en los axones y sus cuerpos celulares durante la regeneración, y sugieren que aquellas pueden contener la sustancia trófica. En todo caso, resta todavía mucho camino para sentar claro cuál sea la naturaleza y cuál el mecanismo del efecto trófico de los nervios.

Conclusiones

Lo dicho permite apreciar la mucha información conseguida en estas últimas décadas sobre factores condicionantes de la regeneración. Sabemos que el regenerado surge a partir de muchas células y que éstas son cedidas por los tejidos del muñón para formar el blastema. Sabemos que a veces esas células pueden contribuir a formar estructuras del regenerado diferentes de las del tejido donante, pero ignoramos en qué grado las células pierden su determinismo original. Sabemos que, en condiciones normales, hace falta la presencia de un agente neurotrófico para que el blastema crezca; sabemos que debe formarse una gruesa epidermis cicatrizante y que ésta puede influir de algún modo en la orientación del regenerado; también sabemos que han de concurrir ciertas hormonas circulatorias. Pero con todo, nuestros conocimientos no alcanzan para dar una respuesta a problemas básicos de desarrollo tales como el del control de la desdiferenciación y la morfogénesis.

A pesar de las lagunas indicadas, el fenómeno de la regeneración merece intensos estudios en cuanto sistema de desarrollo patrón. Es sencillo provocar regenerados, y fácil manipularlos, de modo que se prestan para investigar algunos problemas básicos del desarrollo. Los experimentos encaminados a determinar la sensibilidad de los regenerados frente a ciertos antimetabolitos, podrían aclarar el grado de determinismo de las células del blastema en los diversos estadios del proceso. Quizá la morfogénesis pueda comprenderse mejor en regenerados de cola de lagarto, los cuales, a pesar de su complejidad morfológica, presentan la ventaja de tener forma cónica y se podrían analizar mejor que estructuras más sencillas tales como miembros o embriones de anfibios.

Por último, los problemas básicos que se puedan aclarar no sólo servirán para comprender otros sistemas de desarrollo sino que ayudarán a explicar por qué tantos animales carecen de capacidad regenerativa. Cabe pues imaginar que estos estudios conduzcan algún día a la posibilidad de inducir regeneración en estructuras normalmente no regenerables, como son los miembros de los mamíferos.

Referencias

[1] Needham, A. E. «Regeneration and wound-healing.» Methuen, Londres. 1952.
[2] Brunst, V. V. *Q. Rev. Biol.*, **25**, 1, 1950.
[3] Anton, H. J. En «Regeneration in animals and related problems.» V. Kiortsis y H. A. L. Trampusch (Comp.) North-Holland Publishing Co., Amsterdam. 1965.
[4] Simpson, S. B. Jr. *Ibid.*
[5] Goss, R. J. «Principles of regeneration.» Academic Press, Nueva York y Londres. 1969.
[6] Stocum, D. L. *Devl. Biol.*, **18**, 441, 1968.
[7] Cox, P. G. *J. Morph.*, **126**, 1, 1968.
[8] Burgess, A. M. C. *J. Embryol. exp. Morph.*, 18, 27, 1967.
[9] Steen, T. P. *J. exp. Zool.*, **167**, 49, 1968.
[10] Schmidt, A. J. «Cellular biology of vertebrate regeneration and repair.» The University of Chicago Press, Chicago y Londres. 1968.
[11] Wilkerson, J. A. *J. exp. Zool.*, **154**, 223, 1963.
[12] Licht, P. *Gen. Comp. Endocrinol*, **9**, 49, 1967.
[13] Connelly, T. G., Tassava, R. A. y Thornton, C. S. *J. Morph.*, **126**, 365, 1968.
[14] Riddiford, L. M. *J. exp. Zool.*, **144**, 25, 1960.
[15] Rose, F. C. y Rose, S. M. *Growth*, **29**, 361, 1965.
[16] Hay, E. D. «Regeneration.» Holt, Rinehart y Winston, Nueva York. 1966.
[17] Singer, M. y Salpeter, M. M. En «Growth in living systems.» Basic Books, Nueva York. 1961.
[18] Thornton, C. S. En «Advances in Morphogenesis.» Vol. 7. Academic Press, Nueva York. 1968.
[19] Singer, M. *Q. Rev. Biol.*, **27**, 169, 1952.
[20] *Idem.* En «Systems Theory and Biology» M. D. Mesarović (Comp.). Springer-Verlag Inc., Nueva York. 1969.
[22] Simpson, S. B. Jr. *J. Morph.*, **114**, 425, 1964.
[23] Van Arsdall, C. B. y Lentz, T. L. *Science*, **162**, 1296, 1968.
[24] Singer, M., Rzehak, K. y Maier, C. E. *J. exp. Zool.*, **166**, 89, 1967.